

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-243830

(43) 公開日 平成4年(1992)8月31日

| (51) Int.Cl. <sup>5</sup> | 識別記号  | 庁内整理番号  | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 31/70             | A D P | 8317-4C |     |        |
|                           | A A R | 8317-4C |     |        |
|                           | A B L | 8317-4C |     |        |
|                           | A B N | 8317-4C |     |        |
| // C 0 7 H 19/067         |       | 7822-4C |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数2(全4頁)

|              |                 |          |   |
|--------------|-----------------|----------|---|
| (21) 出願番号    | 特願平3-139928     | (71) 出願人 | 591127571<br>ポリフアルマ ソシエタ ベル アチオニ<br>イタリア国ローマ, ピア トル サビエン<br>ザ 138 |
| (22) 出願日     | 平成3年(1991)6月12日 | (72) 発明者 | マテラツツイ マリオ<br>イタリア国ローマ アールエム, ピア デ<br>レアニ 10                      |
| (31) 優先権主張番号 | 4 8 0 5 7 A 9 0 | (72) 発明者 | ポリテイ ビンセンツォ<br>イタリア国ローマ アールエム, ピア ア<br>ルパノ 77                     |
| (32) 優先日     | 1990年6月13日      | (74) 代理人 | 弁理士 浅村 皓 (外3名)  |
| (33) 優先権主張国  | イタリア (I T)      |          |   |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖尿病の末梢合併症を薬理的に治療する際に使用するためのウリジン

(57) 【要約】

【目的】 糖尿病の末梢合併症を軽減すること。

【構成】 ウリジンを含んで成る製剤にして、グリコー  
ジンの細胞内生合成の促進剤としての、ウリジンが持つ  
特性のためにニューロパシー、レチノパシー及びバスキ  
ュロパシー等の糖尿病の末梢合併症を治療するのに用い  
ることができる。二重盲検臨床検査において、40人の  
糖尿病患者をウリジン又は偽薬で6カ月間治療してウリ  
ジンの場合に明確な薬効を確認した。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ウリジンを含んで成る、真性糖尿病によって発症する末梢神経系又は末梢脈管系の合併症に患っている患者の治療に活性を有する製剤。

【請求項2】 末梢神経系の合併症が筋性ニューロパシー又は同レチノパシーである、請求項1に記載の製剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は真性糖尿病の末梢合併症 (Peripheral complications) の分野におけるウリジンの新規な治療用途に関する。

【0002】

【従来の技術】 ウリジンは、過去において、多くの実験モデルにおいてどの点から見てもそれらモデルが相互に関係がない場合でも製剤として研究されてきた公知の内因性化合物である。事実、シチジンおよびウリジンは分離されたネコの脳の機能存続を引き延ばすことができることが示されている。他の研究者はウリジンが重要な抗瘻れん性を持つことを明らかにした。更に最近になって、ウリジンは睡眠促進物質として、腎臓ナトリウム排泄増加剤の代用薬として、あるいは中枢神経系のドーパミン・モジュレーター (dopaminergic modulator) として提案された。

【0003】 更に、ウリジンは細胞内でのグルコースの最も重要なキャリアであること、及びグリコーゲンはウリジンが関与したときに形成され得るだけであることが古典的な生化学の教科書から一般的に知られている。

【0004】 また、シチジン及びウリジンはインシュリン治療を受けている硬変患者においてグルコースを正規使用できるようにすることも知られている。更に、ウリジンは筋肉内でのグリコーゲンの形成を増加させること、及びウリジンはインシュリン低血糖症に起因するある種の作用を中和することができることが示された。

【0005】 真性糖尿病の総体的末梢症状を軽減するのにある種の薬剤が最近治療分野で提案された。これらの薬剤は、酵素の“アルドースレダクターゼ”を抑制することによって、グルコースがソルビトールに転移するのを妨げ、しかして細胞水腫によって引き起こされる損傷を制限する (例えば、アニュアル・レポート・イン・メディシナル・ケミストリー [Annual Reports in Medical Chemistry] 19、169-177、1984を参照されたい)。少なくとも短期臨床検査でこれらの化合物は糖尿病性ニューロパシーを中和するのに使用するのであることが示された (例えば、ランセット [Lancet] II、758-762、1983; ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン [New England J. Medicine] 316、599-606、1987を参照されたい)。しかし、これらの合成誘導体は、糖尿病患者は理論上終生治療を受けなければならないと思われるので、長期使用をあやうくする可能性があると思われる副作用

がないとは言えないものである。従って、活性があるだけでなく、望ましくない重大な作用もない生理学的化合物を見い出すことが必要である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 真性糖尿病における末梢合併症には多数の瘻疾性の状況、例えばあらゆるタイプの細胞に外的作用で拡がることができ、特定の“キャリア”によっては与えられない多量のグルコースが血中に存在することに基因するニューロパシー、レチノパシー、バスキュロパシー (vasculopathy) 等がある。

【0007】 細胞内グルコースがエネルギー要求量を超過し、かつ多糖類の形で貯蔵されない場合、グルコースがフラクトースとソルビトール (外方に容易には拡がらず、そのため細胞を膨潤させかつ機能活性を失わせる糖類) に変化するとこと、及びグルコースが蛋白質及び核酸と反応して1つの早期“細胞老化”形態をもたらし得ることの2つの理由から、グルコースは細胞を損傷させる可能性があるのである。

【0008】

【課題を解決するための手段】 驚くべきことに、ウリジンはこれらの性質を持ち、長期治療の場合でも副作用を引き起こすことなく糖尿病の末梢症状を減少させるのに使用し得ることがここに見い出され、しかして、このことが本発明の目的をなす。ウリジンは、従って、真性糖尿病に患っている患者にニューロパシー、レチノパシー又はバスキュロパシーのような末梢合併症の薬理治療のために投与することができる。

【0009】

【機能】 ウリジンは細胞に容易に入り込むことができ、細胞の中に存在するグルコースをグリコーゲンの形で貯蔵することができると考えられる。

【0010】

【実施例】 糖尿病の末梢症状に対するウリジンの関与を実験レベルで評価するために次の実験的検査を行った。

【0011】

【実験パターン】 運動神経伝導速度 (VCM) の低下、少なくとも1本の末梢神経における間隔伝導速度 (VCS) の低下、下肢における持続性の痛み及び振動知覚閾値の低下を示す40人の糖尿病患者 (男性25人、女性15人) を選び出した。平均年齢は48.5 ± 3.4才で、少なくとも5年の糖尿病の病歴を持っていた。

【0012】 検査予定パラメータの評価を妨害するかもしれない総ての薬理的治療を中止する2週間の“洗い落とし (wash-out)” 期間を経た後、患者をランダムに2つのグループに分けた。即ち、第一のグループはウリジン300mgが1日当り3回与えられたグループであり、第二グループは偽薬が入っている同様のカプセルが与えられたグループであった。患者も医者もどちらも誰れが偽薬で治療され、誰れがウリジンで治療されたか知らなかった (二重盲検法)。治療は連続180日間続けた。

【0013】臨床的、神経生理学的評価は次の時期に行われた。即ち、プレ基礎期 (prebasal)、基礎期 (basal) (2週間の“洗い落とし”後)、60日目、120日目、及び180日目、並びに追跡評価として治療の終了日から90日後。総ての患者について一般的、神経学的診断、ECG (心電図) 検査、血液学的検査、尿検査及びグリコシレート (glycosilate) ヘモグロビン (HbA1c) 検査を行った後評価した。統計的計算は、スチューデント検定に用い、かつ2路アノバ検定 (two-way Anova test) により行った。

【0014】

【結果】副作用により治療を中止しなければならなかった\*

|       | ウリジン     | 偽薬       |
|-------|----------|----------|
| プレ基礎期 | 38.1±1.8 | 38.4±2.3 |
| 基礎期   | 37.4±2.3 | 38.0±2.7 |
| 60日目  | 37.7±2.2 | 38.1±2.4 |
| 120日目 | 40.9±2.4 | 38.2±2.4 |
| 180日目 | 43.5±1.9 | 38.6±2.4 |
| 追跡評価期 | 43.0±1.4 | 38.4±2.5 |

【0017】SPE=外側の坐骨膝窩神経

SD=標準偏差

【0018】

|       | ウリジン     | 偽薬       | スチューデント  | アノバ     |
|-------|----------|----------|----------|---------|
| プレ基礎期 | 34.9±2.1 | 35.3±2.4 | N.S.     | N.S.    |
| 基礎期   | 34.8±1.6 | 34.9±1.8 | N.S.     | N.S.    |
| 60日目  | 35.7±1.8 | 35.5±1.9 | N.S.     | N.S.    |
| 120日目 | 39.5±2.1 | 35.4±2.7 | p<0.005  | p<0.005 |
| 180日目 | 42.4±1.6 | 35.8±1.7 | p<0.0005 | p<0.001 |
| 追跡評価期 | 41.3±1.1 | 35.3±2.1 | p<0.001  | p<0.001 |

【0019】SPI=内側の坐骨膝窩神経

【0020】

【表3】ウリジン及び偽薬でそれぞれ治療された糖尿病★

|       | ウリジン    | 偽薬      | スチューデント | アノバ    |
|-------|---------|---------|---------|--------|
| プレ基礎期 | 6.3±3.2 | 6.2±2.7 | N.S.    | N.S.   |
| 基礎期   | 6.1±2.6 | 6.1±2.4 | N.S.    | N.S.   |
| 60日目  | 6.4±2.6 | 6.3±2.5 | N.S.    | N.S.   |
| 120日目 | 7.4±2.8 | 6.4±2.2 | N.S.    | p<0.01 |
| 180日目 | 8.7±3.0 | 6.2±2.4 | p<0.05  | p<0.01 |
| 追跡評価期 | 8.5±3.1 | 6.1±2.2 | p<0.05  | p<0.01 |

【0021】

【表4】ウリジン及び偽薬でそれぞれ治療された糖尿病☆

|       | ウリジン     | 偽薬       | スチューデント | アノバ     |
|-------|----------|----------|---------|---------|
| プレ基礎期 | 32.6±3.0 | 32.7±3.2 | N.S.    | N.S.    |
| 基礎期   | 32.8±2.0 | 33.0±2.5 | N.S.    | N.S.    |
| 60日目  | 34.0±2.3 | 32.9±2.0 | p<0.05  | p<0.01  |
| 120日目 | 37.2±2.2 | 33.4±2.6 | p<0.005 | p<0.001 |
| 180日目 | 41.1±2.2 | 33.0±2.3 | p<0.001 | p<0.001 |
| 追跡評価期 | 40.1±1.7 | 33.2±2.2 | p<0.005 | p<0.001 |

【0022】

【表5】ウリジン及び偽薬でそれぞれ治療された糖尿病

\*た患者は1人もいなかった。このことはウリジンの最適耐容性の徴候を示すものであり、これはまた血液学的、ECG、尿及びグリコシレートヘモグロビンの諸検査に関する限り2つのグループ間に有意差がないことから分かる。

【0015】統計的試験はVCMとVCSの両伝導速度に差があることを示した。これらの差は120日目に有意となり、180日目と追跡評価期間中の両時期にも有意なままであった。

【0016】

【表1】ウリジン及び偽薬でそれぞれ治療された糖尿病患者におけるSPEの平均VCM±SD (m/秒)

|       | スチューデント | アノバ     |
|-------|---------|---------|
| プレ基礎期 | N.S.    | N.S.    |
| 基礎期   | N.S.    | N.S.    |
| 60日目  | N.S.    | N.S.    |
| 120日目 | p<0.05  | p<0.01  |
| 180日目 | p<0.01  | p<0.001 |
| 追跡評価期 | p<0.05  | p<0.001 |

20※【表2】ウリジン及び偽薬でそれぞれ治療された糖尿病患者におけるSPIの平均VCM±SD (m/秒)

患者におけるSPIの平均VCM±SD (m/秒)

|       | スチューデント  | アノバ     |
|-------|----------|---------|
| プレ基礎期 | N.S.     | N.S.    |
| 基礎期   | N.S.     | N.S.    |
| 60日目  | N.S.     | N.S.    |
| 120日目 | p<0.005  | p<0.005 |
| 180日目 | p<0.0005 | p<0.001 |
| 追跡評価期 | p<0.001  | p<0.001 |

30★患者におけるSPIの運動神経応答の平均校差 (amplitude)±SD (マイクロV)

患者におけるSPIの運動神経応答の平均校差 (amplitude)±SD (マイクロV)

|       | スチューデント | アノバ    |
|-------|---------|--------|
| プレ基礎期 | N.S.    | N.S.   |
| 基礎期   | N.S.    | N.S.   |
| 60日目  | N.S.    | N.S.   |
| 120日目 | N.S.    | p<0.01 |
| 180日目 | p<0.05  | p<0.01 |
| 追跡評価期 | p<0.05  | p<0.01 |

40☆患者における腓腹神経の平均VCM±SD (M/秒)

|       | スチューデント | アノバ     |
|-------|---------|---------|
| プレ基礎期 | N.S.    | N.S.    |
| 基礎期   | N.S.    | N.S.    |
| 60日目  | p<0.05  | p<0.01  |
| 120日目 | p<0.005 | p<0.001 |
| 180日目 | p<0.001 | p<0.001 |
| 追跡評価期 | p<0.005 | p<0.001 |

患者における腓腹神経のSAPの平均校差±SD (マイクロV)

患者における腓腹神経のSAPの平均校差±SD (マイクロV)

5

6

|       | ウリジン    | 偽薬      | スチューデント | アノーバ   |
|-------|---------|---------|---------|--------|
| プレ基礎期 | 4.5+1.9 | 4.7+2.3 | N.S.    | N.S.   |
| 基礎期   | 4.4+1.8 | 4.8+2.4 | N.S.    | N.S.   |
| 60日目  | 4.9+2.0 | 4.6+2.1 | N.S.    | N.S.   |
| 120日目 | 5.9+2.0 | 4.7+1.9 | p<0.05  | p<0.05 |
| 180日目 | 7.0+2.4 | 4.7+2.2 | p<0.001 | p<0.01 |
| 追跡評価期 | 6.7+1.7 | 4.9+2.2 | p<0.005 | p<0.01 |

【0023】SAP=感覚作用のポテンシャル

【0024】

【結論】以上の結果は、ウリジンは薬剤で6ヵ月間治療された患者群における真性糖尿病の合併症の独立体を減少させることができることを示す。この研究は二重盲検法を用いて行われたが、その結果は客観的な尺度から誘導されるものである。従って、ウリジンは、多分細胞内でのグリコーゲンの生合成によって、グルコース水準が

高いことで引き起こされる損傷を制限し、しかしウリジンはレチノパシー、バスキュロパシー等のような糖尿病の末梢障害の治療に用いることができると結論することができる。

【0025】日用量は経口投与でウリジン500～2000mg/日の間で変えることができ、その剂量は標準の製剤形を用いて投与することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 デイ スタツイオ ジョバンニ  
イタリア国 ローマ アールエム, ピア  
クリボ デイ シンナ 221

(72)発明者 デ ルカ ジョバンナ  
イタリア国ローマ アールエム, ピア ウ  
ゴ デ カロリス 124